

○ ○

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-279480

(43)Date of publication of application : 20.10.1998

(51)Int.Cl.

A61K 31/415  
A61K 31/415  
A61K 31/415  
A61K 31/415  
A61K 31/415  
A61K 7/00  
A61K 7/40  
A61K 7/48

(21)Application number : 09-087915

(71)Applicant : MITSUBISHI CHEM CORP

(22)Date of filing : 07.04.1997

(72)Inventor : UCHIUMI HIDEO  
IWANO MASAO  
YUASA TAKAYUKI

## (54) PREVENTIVE AND THERAPEUTIC AGENT OF SKIN TISSUE DISTURBANCE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject drug capable of preventing and treating skin tissue disturbance by including 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one.

SOLUTION: This drug contains 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5 one or a salt thereof as an active ingredient. The drug can be prepared as an oral or a parenteral administration form when clinically applied. The divided dose of the compound for an adult is 1-100 mg, and the compound is administered one to three times a day in the case of an oral administration. The divided dose thereof is 0.01-50 mg and the compound is administered two to five times a day in the case of an intravenous injection. Further, the divided dose thereof is 1-100 mg, and the compound is administered one to three times a day in the case of an intrarectal administration. The drug can be also administered by coating or affixing the compound. The drug is useful for medical treatment and a treatment for beauty because the drug can prevent and treat a skin tissue disturbance such as sunburn, pigmentation, skin cancer, senility and photohypersensitivity.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

06.04.2004

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

\* NOTICES \*

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

---

CLAIMS

---

[Claim(s)]

[Claim 1] 3-methyl -1 - Phenyl -2 - Pyrazoline -5 - Prevention / therapy agent of the skin tissue failure which makes an active principle ON or its salt in which approves pharmacologically and it deals.

[Claim 2] Prevention / therapy agent according to claim 1 to which a skin tissue failure is characterized by being chosen out of suntan, hemochromatosis, skin cancer, aging, and photodermatosis.

[Claim 3] Prevention / therapy agent according to claim 1 characterized by a skin tissue failure being a disease resulting from radical formation.

---

[Translation done.]

\* NOTICES \*

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

---

DETAILED DESCRIPTION

---

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] This invention is the 3-methyl -1. - Phenyl -2 - Pyrazoline -5 - It is related with prevention / therapy agent of the skin tissue failure which makes an active principle ON or its salt in which approves pharmacologically and it deals.

[0002]

[Description of the Prior Art] For the body, the skin is the organization of the maximum surface and is continuously exposed to that the open air, a chemical, ultraviolet rays, a radiation, heat, etc. are chemical and a physical factor. Although various failures arise in skin tissue according to these factors As a disease it is supposed that generating of a free radical participates in the failure process Suntan, melanism (pigmentation), skin cancer, aging, Photodermatosis etc. is known (clinical [ of a free radical ], 1988, vol.3, and 127-134; active oxygen, illness, 1989, 116-118;J.Invest.Dermatol., 1994, vol.102, 671-675, etc.).

[0003] For example, suntan, melanin generation, skin cancer, aging, etc. are caused by UV irradiation. It is known that a free radical will participate in the reaction of melanin, and a free radical is generated during an organization in the UV irradiation to the skin, and it is also known that peroxidation of a lipid and reduction of an antioxidant will arise. The intervention of a \*\* gun and a free radical is suggested also from decreasing, if the occurrence frequency of skin cancer rises by UV irradiation and prescribes for the patient or applies an antioxidant. On the other hand, in the porphyria which is one of the photodermatoses, the intervention of a free radical is suggested experimentally.

[0004] Conventionally, in prevention or the therapy of these skin tissue failures, spreading on the skin front face of a sun block, administration of an anti-oxidant, etc. have been performed. However, the sun block aiming at protection of the skin by ultraviolet-rays cutoff cannot control the reaction after it, once it cannot expect sufficient effectiveness for factors other than ultraviolet rays and a free radical is generated in skin tissue.

[0005] Furthermore, it is vitamin C for the purpose of the antioxidation and free radical elimination. Vitamin E, beta-carotene, glutathione pharmaceutical preparation, etc. are used, and it is superoxide dismutase (SOD). Although administration is studied, it cannot declare that such effectiveness is enough. Thus, in prevention of the skin tissue failure considered that a free radical involves, and a therapy, development of the new drugs which have a free radical elimination operation is desired as one means.

[0006] On the other hand, it is 3-methyl. - 1 - Phenyl -2 - Pyrazoline -5 - ON is the 3-methyl -1. - Phenyl -2 - It is also called the pyrazolone or the NORUANCHI pilin. JP,5-31523,B -- and -- said -- 5-35128 a number official report -- 3-methyl-1- Phenyl-2- Pyrazoline-5- It has the generation depressant action of peroxy lipid with a powerful pyrazolone derivative including ON, and it is checked with the actual symptoms model that the lipid peroxidation by active oxygen shows a protective action to the ischemic cerebral function failure of making the main factor.

[0007] In JP,3-215425,A, it is 3-methyl. - 1 - Phenyl -2 - Pyrazoline -5 - It is indicated, respectively that it is effective in eye diseases, such as a cataract and a retinopathy, to JP,7-25765,A that this compound has [ that ON has a gastric-mucosa failure protective action ] blood sugar rise depressant action in JP,3-215426,A as for this compound. Izvestija TSKhA, No.5, 1968, and pp.210-214 \*\*\*\* -- 3-methyl-1- Phenyl-2- Pyrazoline-5- The anti-edema operation of ON and the anti-convulsion operation are indicated. [ moreover, ] However, 3-methyl [ as opposed to a skin tissue failure to any reference ] -1 - Phenyl -2 - Pyrazoline -5 - There are not concrete description about the effectiveness of ON and suggestion.

[0008]

[Means for Solving the Problem] this invention person has the radical elimination operation excellent in the specific compound, as a result of repeating examination in view of the above-mentioned actual condition, and it found out that this could become effective prevention and/or an effective remedy to a skin tissue failure for the first time. That is, the summary of this invention is the 3-methyl -1. - Phenyl -2 - Pyrazoline -5 - It consists in prevention / therapy agent of the skin tissue failure which makes an active principle ON or its salt in which approves pharmacologically and it deals.

[0009]

[Embodiment of the Invention] Hereafter, it explains to a detail per this invention. Prevention / therapy agent of the skin tissue failure of this invention is the 3-methyl -1. - Phenyl -2 - Pyrazoline -5 - Let ON (it may abbreviate to "this compound" hereafter), or its salt in which approves pharmacologically and it deals be an active principle.

[0010] As a salt of this compound which can be used for this invention, what was indicated by JP,5-35128,B, for example is mentioned. Specifically Salt; methansulfonic acid with mineral acids, such as a hydrochloric acid, a sulfuric acid, a hydrobromic acid, and a phosphoric acid, Para toluenesulfonic acid, benzenesulfonic acid, an acetic acid, a glycolic acid, Glucuronic acid, a maleic acid, a fumaric acid, oxalic acid, an ascorbic acid, A salt with organic acids, such as a citric acid, a salicylic acid, a nicotinic acid, and a tartaric acid; Sodium, A salt with alkali metal, such as a potassium; Salt; ammonia with alkaline earth metal, such as magnesium and calcium, Tris (hydroxymethyl) aminomethane, N, and N-screw (hydroxyethyl) piperazine, 2-amino -2 - Methyl -1 - A salt with amines, such as propanol, ethanolamine, N-methyl glucamine, and L-glucamine, etc. is mentioned.

[0011] Moreover, composition of this compound used for this invention can be compounded by the approach of appropriate arbitration, and can mention the approach of a publication to JP,5-35128,B as one of the desirable approaches. This compound or its salt in which approves pharmacologically and it deals has prevention and/or a curative effect to skin tissue failures, such as suntan, hemochromatosis, skin cancer, aging, and photodermatosis. These skin tissue failures are considered that the radical formation in the skin is involving not a little.

[0012] It can face applying to clinical this compound or its salt in which approves pharmacologically and it deals, and taking orally and parenteral cannot be asked, but it can use also according to the gestalt of \*\*\*\*\*. For example, when using in taking orally, it is 1 to an adult. It is 1-100mg as a time and this compound. 1 Day 1-3 It is desirable to carry out time administration. In the case of an intravenous injection, it is 1. It is 0.01-50mg as a time and this compound 1 Day 2-5 It is 1, when it is desirable to carry out intravenous drip continuous intravenous drip infusion of time administration or these dosages and it is intrarectal administration. It is 1-100mg as a time and this compound. 1 Day 1-3 It is desirable to carry out time administration. Since the adaptation furthermore made into the object of this application is a skin tissue failure, this compound can also be prescribed for the patient by spreading on the skin, pasting, etc. As for these doses, it is desirable to fluctuate suitably according to age, symptoms, a symptom, etc.

[0013] Moreover, in the case of taking orally or intrarectal administration, you may use as gradual release-ized pharmaceutical preparation. Usually about pharmaceutical-preparation-izing, it is used as a constituent containing the additive of the support for pharmaceutical preparation, an excipient, and others usually used in a kind of this compound or its salt in which approves pharmacologically and it deals, or two sorts or more. A solid-state or a liquid is sufficient as the support for pharmaceutical preparation, and a lactose, kaolin (kaolin), cane sugar, crystalline cellulose, corn starch, talc, an agar, pectin, an acacia, stearin acid, magnesium stearate, lecithin, a sodium chloride, etc. are mentioned as an example of a solid support.

[0014] As an example of the support of a liquid, syrup, a glycerol, peanut oil, a polyvinyl pyrrolidone, olive oil, ethanol, benzyl alcohol, propylene glucol, water, etc. are mentioned. When using a solid support, it can consider as a tablet, powder, a granule, a \*\* gelatine capsule agent, suppositories, cream pharmaceuticals, or the trochiscus. Although the amount of a solid support is changeable into arbitration, it may be about 1mg - about 1g preferably.

[0015] When using the support of a liquid, it can consider as the suspension of syrup, a milky lotion, a \*\* gelatine capsule, a sterilization parenteral solution still like entering ampul, aqueosity, or nonaqueous nature etc. Moreover, it can operate putting in this compound into the cyclodextrin clathrates or liposome etc., and can also

use.

[0016]

[Effect of the Invention] According to this invention, the therapy and/or preventive effect of various failures in skin tissue can be expected, and it is useful in medicine, cosmetics, etc.

[0017]

[Example] Hereafter, although an example explains this invention to a detail further, unless the summary is exceeded, it is not limited to below. In addition, this compound was manufactured according to the approach of a publication for the synthetic example of JP,5-31523,B.

[0018] To the regions-of-back skin of an example feminity mouse (HOS:HR -1, 5 week-old), it is 50mM anthralin (1, 8-dihydroxy -9 - anthrone) content acetone solution 500  $\mu$ l It applied. Under the ultraviolet ray lamp (National floor line15 BL-B, 15W 2 LGT juxtaposition) exposure, from the lamp, it detached 40cm and the mouse was held in the cage. The mouse regions-of-back skin which applied anthralin is cut off after the UV irradiation of 10 hours, skinfold thickness is removed, and it is 2.0x0.3cm. The skin intercept was created. The signal reinforcement of a remaining anthralin origin radical is ESR. It measured on condition that the following using equipment.

[0019]

Measuring device JEOL JES-RE1X spectrometer Cel x-band ESR organization test sample tubing (Labotec shrine make LTC-10)

Measuring condition power 5mW field 338.0\*\*10mT frequency 9.4GHz modulation 100kHz 0.1mT [0020]

This compound prepared pH neutrally after dissolving in 1-N sodium hydroxide using the hydrochloric acid, and it diluted it with water or a physiological saline so that it might become an isotonicity. Only the physiological saline which is said sample solution or solvent which contains this compound so that it may become the dose of 1 mg/kg or 3 mg/kg was administered intravenously to the following timing, and the radical elimination operation of this compound was considered.

- They are administration and the UV irradiation initiation 1 just before UV irradiation. They are administration and the UV irradiation initiation 5 after time amount. [0021] which makes a control group the group which prescribed only the administration solvent for the patient after time amount, and shows the signal reinforcement of the skin intercept anthralin origin radical in this compound administration group to this in the following table 1

[Table 1]

----- The administration timing of book compound 1 mg/kg (i. v.) 3 mg/kg (i. v.) -----  
 ----- Just before UV irradiation 78.16% (P< 0.05) 63.85% (P< 0.05) UV irradiation initiation  
 1 Time amount of after 82.52% (P< 0.05) 67.52% (P< 0.05) UV irradiation initiation 5 Time amount of after  
 87.40% 75.06 (P> 0.05)% (P< 0.05) ----- By n= 10 compound administration group,  
 the signal reinforcement of the anthralin origin radical of a skin intercept was decreasing compared with the  
 control group which prescribed only the solvent for the patient.

---

[Translation done.]

○ ○

## PREVENTIVE AND THERAPEUTIC AGENT OF SKIN TISSUE DISTURBANCE

**Patent number:** JP10279480  
**Publication date:** 1998-10-20  
**Inventor:** UCHIUMI HIDEO; IWANO MASAO; YUASA TAKAYUKI  
**Applicant:** MITSUBISHI CHEM CORP  
**Classification:**  
- **international:** A61K31/415; A61K31/415; A61K7/00; A61K7/40;  
A61K7/48  
- **european:**  
**Application number:** JP19970087915 19970407  
**Priority number(s):** JP19970087915 19970407

Report a data error here

### Abstract of JP10279480

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain the subject drug capable of preventing and treating skin tissue disturbance by including 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one. **SOLUTION:** This drug contains 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5 one or a salt thereof as an active ingredient. The drug can be prepared as an oral or a parenteral administration form when clinically applied. The divided dose of the compound for an adult is 1-100 mg, and the compound is administered one to three times a day in the case of an oral administration. The divided dose thereof is 0.01-50 mg and the compound is administered two to five times a day in the case of an intravenous injection. Further, the divided dose thereof is 1-100 mg, and the compound is administered one to three times a day in the case of an intrarectal administration. The drug can be also administered by coating or affixing the compound. The drug is useful for medical treatment and a treatment for beauty because the drug can prevent and treat a skin tissue disturbance such as sunburn, pigmentation, skin cancer, senility and photohypersensitivity.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-279480

(43) 公開日 平成10年(1998)10月20日

(51) Int.Cl.<sup>4</sup>

A 6 1 K 31/415

識別記号

ADA

ABF

ADU

AED

AGZ

F I

A 6 1 K 31/415

ADA

ABF

ADU

AED

AGZ

審査請求 未請求 請求項の数 3 OL (全 4 頁) 最終頁に渡く

(21) 出願番号

特願平9-87915

(22) 出願日

平成9年(1997)4月7日

(71) 出願人 000005088

三發化学株式会社

東京都千代田区丸の内二丁目5番2号

(72) 発明者 内海 英雄

福岡県春日市春日公園4-1-2-103

(72) 発明者 岩野 茂雄

東京都千代田区丸の内二丁目5番2号 三

發化学株式会社医薬カンパニー内

(72) 発明者 鵜渡 啓行

東京都千代田区丸の内二丁目5番2号 三

發化学株式会社医薬カンパニー内

(74) 代理人 弁理士 長谷川 曉司

(54) 【発明の名称】 皮膚組織障害の予防・治療剤

(57) 【要約】

【目的】 皮膚組織障害の予防および／または治療剤を提供する。

【構成】 3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン又は薬学的に許容されうるその塩を有効成分とする。

【効果】 日焼け、色素沈着症、皮膚ガン、老化、光線過敏症等の皮膚組織障害に対する予防・治療薬として期待される。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン又は薬学的に許容されうるその塩を有効成分とする皮膚組織障害の予防・治療剤。

【請求項2】 皮膚組織障害が、日焼け、色素沈着症、皮膚ガン、老化及び光線過敏症から選ばれることを特徴とする、請求項1記載の予防・治療剤。

【請求項3】 皮膚組織障害が、ラジカル生成に起因する疾患であることを特徴とする、請求項1記載の予防・治療剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン又は薬学的に許容されうるその塩を有効成分とする皮膚組織障害の予防・治療剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】皮膚は人体にとって最表層の組織であり、外気、化学物質、紫外線、放射線、熱などの化学的、物理的要因に絶えずさらされている。これらの要因により皮膚組織には様々な障害が生じるが、その障害過程にフリーラジカルの発生が関与するとされる疾患として、日焼け、黒化（色素沈着）、皮膚ガン、老化、光線過敏症などが知られている（フリーラジカルの臨床、1988、vol.3、127-134；活性酸素と病気、1989、116-118；J. Invest. Dermatol., 1994, vol.102, 671-675等）。

【0003】例えば、紫外線照射で日焼け、メラニン色素生成、皮膚ガン、老化などが惹起される。メラニンの反応にはフリーラジカルが関与することが知られており、また、皮膚への紫外線照射で組織中にフリーラジカルが発生し、脂質の過酸化や抗酸化物質の減少が生じることも知られている。皮膚ガンの発生頻度が紫外線照射で上昇し、抗酸化物質を投与又は塗布すると減少することからも、発ガンとフリーラジカルの関与が示唆されている。一方、光線過敏症の一つであるポルフィリアでは実験的にフリーラジカルの関与が示唆されている。

【0004】従来、これらの皮膚組織障害の予防もしくは治療に当たっては、サンスクリーン剤の皮膚表面への塗布や、抗酸化剤の投与などが行われてきた。しかしながら、紫外線遮断による皮膚の保護を目的としたサンスクリーン剤は紫外線以外の要因には十分な効果を期待できず、また、一旦皮膚組織でフリーラジカルが発生してしまえば、それ以降の反応を抑制することはできない。

【0005】さらに、抗酸化及びフリーラジカル消去を目的としてビタミンC、ビタミンE、βカロテン、グルタチオン製剤などが使用され、また、スーパーオキシドジスムターゼ(SOD)の投与が研究されているが、これらの効果は十分とはいえない。このように、フリーラジカルが関与すると考えられる皮膚組織障害の予防、治

療に当たっては、一つ的手段として、フリーラジカル消去作用を有する新たな薬剤の開発が望まれている。

【0006】一方、3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オンは、3-メチル-1-フェニル-2-ピラズロン又はノルアンチピリンとも呼ばれている。特公平5-31523号及び同5-35128号公報には、3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オンを含むピラズロン誘導体が強力な過酸化脂質の生成抑制作用を有し、活性酸素による脂質過酸化が主因をなす虚血性脳機能障害に対し、保護作用を示すことが実際の病態モデルで確認されている。

【0007】特開平3-215425号公報には、3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オンが胃粘膜障害保護作用を有することが、特開平3-215426号公報には、同化合物が血糖上昇抑制作用を有することが、特開平7-25765号公報には、同化合物が白内障、網膜症等の眼疾患に有効であることがそれぞれ開示されている。またIzvestija TSKhA, No.5, 1968, pp.210-214には、3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オンの抗水腫作用及び抗痙攣作用が開示されている。しかしいずれの文献にも、皮膚組織障害に対する3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オンの有効性についての具体的な記述、示唆はない。

## 【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者は上記の実状に鑑みて検討を重ねた結果、特定の化合物が優れたラジカル消去作用を有し、これが皮膚組織障害に対して有効な予防及び/又は治療薬になり得ることを初めて見出した。すなわち本発明の要旨は、3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン又は薬学的に許容されうるその塩を有効成分とする皮膚組織障害の予防・治療剤に存する。

## 【0009】

【発明の実施の形態】以下、本発明につき詳細に説明する。本発明の皮膚組織障害の予防・治療剤は、3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン（以下、「本化合物」と略すこともある。）又は薬学的に許容されうるその塩を有効成分とするものである。

【0010】本発明に用いることのできる本化合物の塩としては、例えば特公平5-35128号公報に記載されたもの等が挙げられる。具体的には、塩酸、硫酸、臭化水素酸、リン酸等の鉱酸との塩；メタンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、酢酸、グリコール酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、シュウ酸、アスコルビン酸、クエン酸、サリチル酸、ニコチン酸、酒石酸等の有機酸との塩；ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩；マグネシウム、カルシウム等のアルカリ土類金属との塩；アンモニア、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、N,N-ビス（ヒドロキシエチル）ピペラジン、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール、エタノールアミン、N-メチルグルカミン、L-グルカ



ミン等のアミンとの塩等が挙げられる。

【0011】また本発明に用いる本化合物の合成は、合目的な任意の方法で合成することができ、好ましい方法の一つとしては特公平5-35128号公報に記載の方法を挙げることができる。本化合物又は薬学的に許容されうるその塩は、日焼け、色素沈着症、皮膚ガン、老化、光線過敏症等の皮膚組織障害に対して予防及び／又は治療効果を有する。これらの皮膚組織障害は、皮膚におけるラジカル生成が少なからず関与していると考えられているものである。

【0012】本化合物又は薬学的に許容されうるその塩を臨床に応用するに際しては、経口、非経口を問わず、のいずれの形態によっても用いることができる。例えば経口的に用いる場合は、成人に対し1回、本化合物として1～100mgを1日1～3回投与するのが好ましく、静脈内注射の場合には1回、本化合物として0.01～50mgを1日2～5回投与又はこれらの用量を点滴持続注入するのが好ましく、直腸内投与の場合には1回、本化合物として1～100mgを1日1～3回投与するのが好ましい。さらに本願の対象とする適応が皮膚組織障害であることから、皮膚への塗布、貼付等により本化合物を投与することもできる。これらの投与量は、年齢、病態、症状等により適宜増減することが望ましい。

【0013】また、経口あるいは直腸内投与の場合には、徐放化製剤として用いてもよい。製剤化に関しては、本化合物又は薬学的に許容されうるその塩の一種又は二種以上を、通常用いられる製剤用担体、賦形剤その他の添加物を含む組成物として使用するのが普通である。製剤用担体は固体でも液体でもよく、固体担体の例としては乳糖、白陶土（カオリン）、ショ糖、結晶セルロース、コーンスターチ、タルク、寒天、ペクチン、アカシア、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、レシチン、塩化ナトリウム等が挙げられる。

【0014】液体の担体の例としては、シロップ、グリ\*

測定装置 JEOL JES-RE1X spectrometer  
セル x-band ESR組織測定用試料管 (Labotec 社製 LTC-10)  
測定条件 power 50W  
field 338.0 ± 10mT  
frequency 9.4GHz  
modulation 100KHz  
0.1mT

【0020】本化合物は、1N水酸化ナトリウムに溶解後、塩酸を用いてpHを中性に調整し、等張となるような水もしくは生理食塩水にて希釈した。本化合物を1mg/kg又は3mg/kgの投与量となるように含む前記試料液又は溶媒である生理食塩水のみを以下のタイミングで静脈内投与し、本化合物のラジカル消去作用を検討した。

・紫外線照射直前に投与

※

\*セリン、落花生油、ポリビニルピロリドン、オリーブ油、エタノール、ベンジルアルコール、プロピレングルコール、水等が挙げられる。固体担体を用いる場合は、錠剤、散剤、顆粒剤、硬ゼラチンカプセル剤、坐剤、クリーム剤又はトローチ剤等とすることができる。固体担体の量は任意に変えることができるが、好ましくは約10g～約1gとする。

【0015】液体の担体を用いる場合は、シロップ、乳液、軟ゼラチンカプセル、更にアンプル入りのような滅菌注射液又は水性もしくは非水性の懸濁液等とすることができる。また、本化合物をシクロデキストリン包接体又はリポソーム中に入れる等の操作をして用いることもできる。

【0016】

【発明の効果】本発明によれば、皮膚組織における各種障害の治療及び／又は予防効果が期待でき、医療、美容等において有用である。

【0017】

【実施例】以下、本発明を実施例によりさらに詳細に説明するが、その要旨を超えない限り以下に限定されるものではない。なお本化合物は、特公平5-31523号公報の合成例に記載の方法に準じて製造した。

【0018】実施例

雄性マウス (HOS:HR-1, 5週齢) の背部皮膚に、50mMアンスラリン (1,8-ジヒドロキシ-9-アンスロン) 含有アセトン溶液を500 µl塗布した。紫外線ランプ (National FL15BL-B, 15W 2灯並列) 照射下で、ランプより40cm離してケージ内にマウスを保持した。10時間の紫外線照射後、アンスラリンを塗布したマウス背部皮膚を切り取り、皮下脂肪を除去して2.0 × 0.3cmの皮膚切片を作成した。残留しているアンスラリン由来ラジカルのシグナル強度は、ESR装置を用いて以下の条件にて測定した。

【0019】

※・紫外線照射開始1時間後に投与

・紫外線照射開始5時間後に投与

溶媒のみを投与した群を対照群とし、これに対する本化合物投与群における皮膚切片アンスラリン由来ラジカルのシグナル強度を下記表1に示す

【0021】

【表1】

本化合物の投与タイミング

1mg/kg (i.v.)

3mg/kg (i.v.)



(4)



特開平10-279480

5

6

紫外線照射直前	78.16% (P<0.05)	63.85% (P<0.05)
紫外線照射開始1 時間後	82.52% (P<0.05)	67.52% (P<0.05)
紫外線照射開始5 時間後	87.40% (P>0.05)	75.06% (P<0.05)

n=10

本化合物投与群では、溶媒のみを投与した対照群に比べて、皮膚切片のアンスラリン由来ラジカルのシグナル強\*  
度が減少していた。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	F I		
A 6 1 K 7/00		A 6 1 K 7/00		C W
7/40	A D S	7/40	A D S	
7/48		7/48		